

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1922-1923 — N° 143

ÉTUDE DU SANG

DANS LE

PALUDISME

THÈSE

PRÉSENTÉE

À LA FACULTÉ DE MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 6 Juillet 1923

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Marcel AFFRE

né à NAJAC (Aveyron) le 30 Avril 1899



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

45, Quai Gailleton, 45

Téléphone 63-56

—
1923



ETUDE DU SANG
DANS LE PALUDISME



FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1922-1923 — N° 143

ÉTUDE DU SANG

DANS LE

PALUDISME

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ DE MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 6 Juillet 1923

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Marcel AFFRE

né à NAJAC (Aveyron) le 30 Avril 1899



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

45, Quai Gailleton, 45

Téléphone 63-56

—
1923

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire
 Doyen
 Assesseur

M. HUGOUNENQ.
 MM. J. LEPINE.
 ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE, LACASSAGNE, TESTUT,
 A. FLORENCE

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. TESSIER
Cliniques chirurgicales	ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements	BARD
Clinique ophtalmologique	TIXIER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BERARD
Clinique neurologique et psychiatrique	COMMANDEUR.
Clinique des maladies des enfants	ROLLET
Clinique des maladies des femmes	NICOLAS
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	LEPINE (J.)
Clinique des maladies des voies urinaires	WEILL
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	POLOSSON (A.)
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	LANNOIS
Chimie biologique et médicale	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie	N-JOSSERAND
Matière médicale et Botanique	CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	HUGOUNENQ
Anatomie	MOREL
Histologie	BRETIN
Physiologie	GUIART
Pathologie interne	LATARJET
Pathologie et Thérapeutiques générales	POLICARD
Anatomie pathologique	DOYON
Chirurgie opératoire	COLLET
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	MOURIQUAND
Médecine légale	PAVIOT
Hygiène	VILLARD
Thérapeutique	ARLOING (F.)
Pharmacologie	Etienne MARTIN
	COURMONT (P.)
	PIC
	MOREAU

PROFESSEURSTITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	VALLAS.
— — Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN.
— — Chimie minérale	BARRAL
— — Urologie	GAYET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	PATEL
Embryologie	GRAVIER.
Orthopédie	LAROYENNE.
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	CHATIN.
Stomatologie.	TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	SAVY	TRILLAT	ROUBIER
LERICHE	FROMENT	SARVONAT	FAYRE
THEVENOT (Léon)	THEVENOT (L.)	FLORENCE (G.)	BONNET
TAVERNIER	PIERY	ROCHAIX	NOEL, chargé
CADE	COTTE	CORDIER	des fonctions
GARIN	DUROUX		

M. BAYLE, secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. GUIART, *président*, M. CADE, *assesseur*
 MM. GARIN et CORDIER, *agregés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA FEMME ET A MA FILLE

Mes espoirs radieux.

MEIS ET PAUCIS AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR J. GUIART
Professeur à la Faculté de Médecine de Lyon
Membre Correspondant de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur

Il nous a fait le grand honneur de
présider cette thèse. Qu'il reçoive
ici l'assurance de notre respec-
tueuse gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CH. GARIN
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Lyon
Médecin des Hôpitaux

Il nous a inspiré ce travail et guidé
de ses précieux conseils. Il nous a
livré ses travaux personnels qui
constituent une des bases les plus
solides de cette thèse. Nous le
prions de vouloir bien trouver ici
l'expression de notre très grande
reconnaissance.

A TOUS MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE LYON

A MES JUGES

ETUDE DU SANG DANS LE PALUDISME

AVANT-PROPOS

La littérature concernant le paludisme est considérable. Enrichie pendant la guerre à la suite du fléau terrible qui sévissait dans nos armées d'Orient, elle n'a de comparable à l'heure actuelle que celle de la tuberculose ou de la syphilis. Noire ambition n'est donc pas d'y ajouter des éléments nouveaux. Il nous a semé toutefois que l'étude des réactions hémato-parasitaires qui semble, de toute évidence, primordiale dans l'étude d'une infection sanguine comme le paludisme était mise trop souvent dans l'ombre par beaucoup d'auteurs. Les recherches sur ce point sont éparses et incomplètes. Et cependant les tendances modernes voient de plus en plus dans le sang l'éclaircissement de nombreux mystères pathologiques. Nous verrons au cours de ce travail l'intérêt de telles recherches non point exclusivement pour l'homme de laboratoire mais bien plus pour le clinicien. La sémiologie, le diagnostic, le pronostic, voire même le traitement peuvent et doivent se baser tout autant sur les modifications du globule rouge, du leucocyte, de l'hématoblaste, du sérum, de la pression ou de la coagulation sanguine que sur les constatations d'ordre purement parasitologique.

Ainsi glaner de ci, de là, parmi les travaux les plus récents pour synthétiser toutes les connaissances sur ce point et mettre sur pied une vue d'ensemble aussi complète que possible de la question ne nous a pas paru tâche inutile.

Il nous est donc agréable, avant d'entreprendre cette étude avec nos modestes ressources scientifiques, de rendre un hommage de reconnaissance à notre maître le Professeur Ch. GARIN. Nous lui devons non seulement l'inspiration mais les directives de cette thèse. Sa haute compétence en matière de paludisme nous a guidé avec bienveillance. La tâche est aisée avec un bon maître.

CHAPITRE PREMIER

Les Hématies.

L'hématozoaire parasite le globule rouge. C'est donc dans le globule rouge que nous trouverons les premières modifications sanguines au cours du paludisme. Ces modifications sont *d'ordre anatomique* et *d'ordre physiologique*. Anatomiquement les hématies sont modifiées dans leur nombre, leurs dimensions, leur forme, leur structure protoplasmique ; physiologiquement nous devons étudier les variations de la valeur et de la richesse globulaires et de la résistance globulaire. C'est dans cet ordre que nous allons passer en revue chacune de ces altérations.

NOMBRE. — « Le paludisme est la plus déglobulisante des pyrexies. » (HAYEM). Sur ce point, entre les divers auteurs, l'accord est complet. Seules les limites extrêmes des résultats publiés diffèrent sensiblement. Ceci peut avoir un intérêt de diagnostic très important. Devant une anémie très intense faut-il songer uniquement à la mala-

ria, le diagnostic de cette maladie étant posé ? PAISSEAU et LEMAIRE donnent des résultats oscillant entre 2.500.000 et 500.000 hématies par mmc. BARBARY, CIERS et BIZOUARD 4.774.000 et 2.600.000 hématies. BOHM très catégorique n'a jamais trouvé, même dans les cas les plus graves, d'anémies au dessous de 3.000.000 de globules rouges. Enfin GARIN et GIRARD qui ont multiplié leurs recherches hématimétriques à Modane (à 1.000 m. d'altitude) ont publié les chiffres extrêmes de 6.240.000 et 895.000 hématies. Donc, nous pensons que l'on peut trouver au cours du paludisme des anémies très intenses et nous croyons que le taux de l'hypoglobulie qui mesure, en règle générale, le degré de l'anémie palustre, mesure par là même l'intensité de l'infection. GARIN et GIRARD ont voulu aller plus loin. En effet chez un même malade il y a des variations suivant le moment de la numération et ces variations correspondent aux variations de la courbe thermique. Au moment de l'accès, quand l'évolution schizogonique de l'hématozoaire a jeté dans la circulation un nombre souvent considérable de mérozoïtes, il y a une nouvelle poussée parasitaire dont l'effet immédiatement évident se traduira par une destruction globulaire. GARIN et GIRARD pensaient donc mesurer l'intensité de l'infection au nombre de globules rouges détruits en cours d'accès. Le résultat de leurs recherches leur a permis au contraire d'ériger en loi le fait que *quelque soit la gravité de l'accès, le nombre d'hématies sacrifiées à chaque accès est à peu près constant et égal à environ 450.000 hématies par mmc.*

Nous devons donc distinguer l'hypoglobulie constante qui accompagne l'accès palustre, mais qui n'a aucune valeur pronostique, de l'hypoglobulie variable suivant les

malades qui est la signature constante de l'infection paludéenne en dehors de toute période fébrile. Cette hypoglobulie le médecin devra la traiter énergiquement. Rappelons à ce sujet l'efficacité du traitement quinqué et arsenical joint à la cure d'altitude. A Modane, chez 100 malades, après six semaines de traitement la moyenne était de 5.340.000 hématies contre 3.200.000 à l'entrée à l'hôpital. En plaine ces malades perdaient environ 1.000.000 de globules rouges. Le gain réel est donc de plus d'un million de globules rouges par mmc (GARIN). Aucune autre médication ne pourrait donner de pareils résultats.

DIMENSIONS. — A l'examen du sang des paludéens on constate une inégalité de diamètre entre les diverses hématies : on dit qu'il y a *anisocytose*. En dehors des globules parasités qui subissent un accroissement de diamètre du fait du développement intraglobulaire du parasite (surtout des types *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium falciparum*), il existe des hématies indemnes de grand diamètre, *macrocytes* de 9 à 10 microns, à côté de petites hématies ou *microcytes* de 3 à 4 microns. Mais en règle générale on doit considérer que *dans le paludisme, il y a augmentation du diamètre globulaire moyen*.

FORME. — Les hématies sont non seulement inégales mais déformées. Il y a *pœcilocytose*. Le parasitisme accuse ce phénomène si fréquent au cours de toutes les anémies plastiques. A côté des formes décrites en massue, en raquette, en larme, en cornue, etc., etc..., on trouve des encoches, des vacuoles, des éclatements qui sont les témoins du passage de l'hématozoaire. EDMOND et ETIENNE

SERGEANT ont décrit dans le paludisme des formes spéciales qui pour BRUMPT ne sont d'ailleurs pas pathognomoniques de l'infection malarienne. Ce sont d'abord les *corps en demi-lune*. Dans les globules schüffnésisés et même dans les globules non parasités apparaît une grosse vacuole qui peu à peu refoule le protoplasma, éclate parfois et transforme ainsi l'hématie en un petit croissant cellulaire. Dans d'autres cas une vacuole centrale donne à l'hématie la forme d'un anneau plus ou moins déformé : Ce sont les *corps en pessaire*. Enfin, terme ultime de la déformation, cet anneau s'enroule sur lui-même réduisant l'hématie à un filament spiralé qui n'est plus alors qu'une membrane inerte flottant dans le courant sanguin.

POLYCHROMATOPHILIE. — On dénomme ainsi un état particulier des hématies qui modifie leurs affinités tinctoriales normales. Coloré à l'hématéine-éosine par exemple, le protoplasma globulaire prend une couleur violacée au lieu de la teinte rose normale. De même les hématies traitées par le bleu polychrome deviennent bleuâtres au lieu de prendre la teinte verte habituelle. *Cet état est caractéristique des hématies jeunes* si bien qu'on les rencontre surtout après les accès montrant l'effort de l'organisme à réparer les pertes considérables de globules rouges qui frappent le milieu sanguin pendant l'accès. La plupart des auteurs ont décrit ces altérations tinctoriales. PAISSEAU et LEMAIRE ont signalé en outre l'*hypercytôchromie* de certaines hématies. Cette altération doit relever également, à notre avis, d'une maturité précoce et imparfaite des globules rouges.

GRANULATIONS PROTOPLASMIQUES. — On peut diviser l'étude de ces granulations en deux grandes catégories bien distinctes.

a) Les granulations spécifiques, c'est-à-dire celles qui sont la signature indéniable du paludisme, dont la cause relève uniquement du parasitisme sanguin par l'hématozoaire. Dans ce cadre rentrent les *grains de Schüffner* et les *taches de Maurer*. /

b) les granulations non spécifiques c'est-à-dire celles qui sont la signature de l'anémie et que pour ce fait l'on rencontre dans la plupart des états anémiques.

1° *Granulations spécifiques*. Elles ont été très bien étudiées par les auteurs. Nous n'en dirons d'ailleurs qu'un mot pour les différencier uniquement des granulations suivantes. Leur étude sort d'ailleurs un peu du cadre que nous nous sommes fixé puisque se rattachant surtout à l'étude parasitologique du paludisme.

Les *grains de Schüffner* qui seraient dus à des altérations de la substance nucléaire du globule se rencontrent dans le paludisme à type *Plasmodium vivax*. Ce sont des granulations arrondies de dimensions égales, d'abord à peine perceptibles, mais qui par la suite arrivent par leur nombre à dissimuler le schizonte. Elles ne sont visibles qu'après coloration apparaissant alors en rouge violacé foncé et sont d'un très précieux secours dans le diagnostic du paludisme et du type parasitaire.

Les *taches de Maurer* qu'on remontre uniquement dans le type *Plasmodium falciparum*, représentent les cicatrices révélant les tentatives du parasite qui cherche à pénétrer les globules. Elles sont de dimensions et de formes iné-

gales, tantôt arrondies, tantôt triangulaires, tantôt punctiformes. Elles apparaissent après coloration en rouge foncé et sont peu nombreuses.

2) GRANULATIONS NON SPÉCIFIQUES. — Les granulations d'ordre purement anémique (on les a décrites par exemple au cours de l'anémie saturnine) se distinguent en plusieurs catégories.

a) *Les granulations basophiles* décelables par les colorants basiques (bleu de méthylène par exemple). Ce sont des grains irrégulièrement arrondis et fortement colorés. BRUMPT a décrit des anneaux basophiles dans des hématies polychromatophiles. PLEHN a trouvé ces granulations constamment sous les tropiques, dans le sang des infectés. Ce serait même, aux dires de cet auteur, un élément important de diagnostic. Chose curieuse ces grains basophiles disparaîtraient dès que les malades remontent vers le nord.

b) *Les granulations des hématies granuleuses* constituant à l'intérieur des hématies des réseaux plus ou moins arborescents, décelables également par les couleurs basiques, mais sur les préparations non fixées. Dans ce cadre rentrent les hématies granulo-filamenteuses décrites par SABRAZÈS. Elles sont très fréquentes dans le sang des paludéens. Des numérations précises nous manquent sur ce point, mais il semble qu'après les accès il y a une mise en circulation plus grande de ces hématies anormales.

Quelle est l'importance de toutes ces granulations non spécifiques? Il est certain que leur nombre croît avec la gravité de l'anémie. Mais retenons seulement que polychromatophilie, granulations basophiles, hématies granuleuses, constituent des degrés divers d'un état particulier

des globules rouges, la maturité trop précoce et imparfaite qui marque un effort de l'organisme vers la réparation sanguine.

HÉMATIES NUCLÉÉES. — Nous ferons une petite place à l'étude de ces éléments qui témoignent des réactions de la moëlle dans les anémies graves. Ces formes embryonnaires sont, en réalité, très rares au cours du paludisme et doivent constituer des exceptions. Mon maître, le Professeur GARIN, sur des statistiques portant sur 4.000 examens de sang, a relevé deux fois la présence d'une hématie nucléée. Ces résultats sont en accord avec ceux de PAISSEAU et LEMAIRE. Citons cependant les résultats de CARDAMATIS. Sur 87 observations de mégalosplénie palustre, cet auteur a trouvé dans 26,43 0/0 des cas des hématies nucléées typiques.

RICHESSSE ET VALEUR GLOBULAIRE. — Il est regrettable que dans la littérature médicale en général et du paludisme en particulier, il y ait souvent confusion entre les deux termes richesse globulaire d'une part et valeur globulaire d'autre part. Ces deux termes constituent cependant deux éléments d'appréciation bien différents.

La *richesse globulaire* se rapporte à la quantité d'hémoglobine totale du sang. Elle s'exprime différemment suivant les auteurs. Tantôt en valeurs pondérables (MALASSEZ), tantôt en nombre de globules rouges supposés normaux, qui donnent la même coloration que le sang à examiner (HAYEM), tantôt (et c'est ce mode qui est le plus employé et que nous utiliserons) par rapport à la teneur en hémoglobine normale du sang (celle-ci étant de 100, le rapport

s'exprimera par une fraction : 10 0/0, 20 0/0, etc...) (TALLQWIST, GOWERS).

La *valeur globulaire*, au contraire, se rapporte à la quantité d'hémoglobine contenue dans une hématie, et a également une notation différente suivant les auteurs, mais qui suit en tous points la notation de la richesse globulaire. Ainsi, pour MALASSEZ, la valeur globulaire est le poids de l'hémoglobine contenue dans un globule rouge, c'est-à-dire 30 millionièmes de millionigramme environ. Pour HAYEM, c'est le rapport de la richesse globulaire (que nous savons mesurée en nombre de globules) au nombre des globules rouges ; de ce fait, chez un sujet normal, la valeur globulaire est de 1. Pour TALLQWIST, c'est le rapport de la richesse globulaire à un rapport indiquant le nombre des globules rouges (100 0/0 étant le taux normal du nombre d'hématies).

Ces définitions bien établies, nous dirons qu'*au cours du paludisme la richesse globulaire est diminuée*. Il y a hypohémoglobinémie. Cette diminution du taux de l'hémoglobine totale est indéniable. Elle se manifeste objectivement chez les paludéens par la pâleur intense de la peau et des muqueuses. Chez les sujets de retour en France depuis l'armistice, on trouve 80 0/0 d'hémoglobine (GARIN).

Quant à la valeur globulaire, elle nous a semblé à peu près normale pendant les accès (0,96 0/0 sur 310 cas observés), un peu inférieure dans l'intervalle (0,77 0/0 sur 238 paludéens apyrétiques). Or, nous savons que l'accès s'accompagne d'une hypoglobulie notable. Il est donc tout naturel que la valeur globulaire augmente légèrement au cours des accès. Quoi qu'il en soit, nous croyons que dans le paludisme en général le taux de l'hypohémo-

globinémie suit, dans des proportions assez semblables, le taux de l'hypoglobulie, tout en lui étant légèrement supérieur, ce qui explique le taux de la valeur globulaire un peu inférieur à la normale. Ici, nous sommes en contradiction avec les résultats fournis par PAISSEAU et LEMAIRE, qui ont trouvé le taux de diminution de l'hémoglobine inférieur au taux de l'hypoglobulie et, par conséquent, une valeur globulaire augmentée au cours du paludisme.

Pour BARBARY, CIERs et BIZOUARD, au contraire, la valeur globulaire dans le paludisme serait de 0.50 0/0, résultats qui ne peuvent être en rapport, à notre avis, qu'avec des anémies particulièrement graves.

RESISTANCE GLOBULAIRE. — La résistance globulaire a pour but de mesurer le degré de fragilité des hématies. Elle se calcule par la résistance à l'hémolyse des hématies mises en contact avec des solutions de chlorure de sodium de concentrations progressivement décroissantes. Il s'agit là d'un phénomène purement physique et le terme de résistance globulaire ainsi défini n'a rien de vital. En effet, le paludisme est parmi les infections celle qui fragilise le plus les globules rouges. Les hémorragies multiples, les tendances hémophiliques qui accompagnent si souvent la scène clinique de la malaria en sont une preuve des plus évidentes. Et c'est pourquoi les premiers auteurs sans doute dominés par ces faits cliniques avaient conclu à une résistance globulaire diminuée au cours du paludisme. Ainsi, VINCENT et DOPTER, en 1905. Plus tard, en 1908, LE DANTEC, dans la thèse de son élève FÉRET, conclut dans le même sens. RIEUX, dans son traité d'Hématologie, signale la fragilité globulaire du sang des palu-

déens. Et encore pendant la guerre, où l'étude du paludisme a été si admirablement complétée, certains auteurs ont adopté la même formule. Mais déjà BÉQUET, dans sa thèse de doctorat, conclut que « la résistance globulaire présente à peu près constamment une augmentation relative pendant l'accès palustre, augmentation plus manifeste au moment de l'acmé thermique ».

NETTER est plus affirmatif : « De l'ensemble de nos recherches à Marrakech, écrit-il, nous pouvons conclure que l'augmentation de la résistance globulaire est une des caractéristiques de l'accès paludéen. D'une manière générale, cette hyperrésistance est fonction de l'intensité de l'accès, de la variété de l'hématozoaire en cause et du terrain sur lequel évolue la maladie. Aux grands accès correspondent les fortes résistances. Le *Plasmodium vivax* détermine un renforcement moindre que le *Plasmodium falciparum*. Enfin, les vieux paludéens anémiés et amaigris fournissent des résistances plus faibles que les sujets neufs à leur première atteinte. »

Pour cet auteur, la quinine renforcerait encore l'hyper-résistance, mais pour une durée assez limitée, quelles que soient les doses employées.

Voici quels sont les résultats des travaux de GARIN et GIRARD : Ces résultats ont été obtenus en recueillant simplement le sang par ponction veineuse dans un certain volume de sérum physiologique à 9 0/00 titré rigoureusement, et maintenu à 37°, température de l'organisme. Après centrifugation de ce liquide, les globules rouges qui forment culot sont recueillis et répartis dans des dilutions connues de chlorure de sodium, de concentration de plus en plus faible, selon le procédé de VAQUEZ et RI-

BIERRE. La méthode de CHAUFFARD et WIDAL, dite de déplasmatisation des hématies, a été rejetée par ces auteurs. Car, laver plusieurs fois les hématies dans du sérum physiologique, doit, de toute évidence, fragiliser ces hématies. Ces recherches exigent d'ailleurs une technique impeccable et des matériaux irréprochables (emploi de chlorure de sodium chimiquement pur et desséché pour le déshydrater totalement, emploi d'eau bidistillée pour la fabrication des solutions salines, etc...).

Les auteurs ont vérifié au préalable les chiffres classiques obtenus chez des sujets sains. Ces chiffres sont les suivants :

Début de l'Hémolyse ou (H1) = 48 en moyenne,

Hémolyse complète ou (H3) = 34 en moyenne.

Or, 1°) chez 32 paludéens étudiés dans l'intervalle des accès, les résultats fournis par la recherche de la résistance globulaire sont les suivants :

Début de l'hémolyse ou (H1) = 44,71,

Hémolyse complète ou (H3) = 31,9.

2°) Chez les mêmes 32 malades pendant l'accès, on trouve :

Début de l'hémolyse ou (H1) = 47,

Hémolyse complète ou (H3) = 31.

On doit donc conclure de ces résultats :

a) *que le paludisme augmente légèrement la résistance globulaire en période apyrétique comme en période d'accès;*

b) *que cette hyperrésistance semble plus nette dans l'intervalle des accès que pendant les accès. Il y aurait plutôt alors un allongement de la courbe d'hémolyse.*

Quelle est la cause de cette hyperrésistance globulaire? Peut-être y a-t-il là un phénomène de défense contre les hémolysines sécrétées par l'hématozoaire. Nous ne croyons pas à l'existence de ces antihémolysines du fait que l'hyperrésistance est plus nette dans les premiers accès que chez les vieux paludéens qui ont pourtant eu tout le temps d'organiser la défense de leur organisme.

Ou bien, comme le veulent certains auteurs, cette hyperrésistance est-elle la conséquence de la présence de substances anti-hémolytiques dans le sang des paludéens, comme la cholestérine, dont nous reparlerons plus loin?

Ou mieux, comme nous le disions au début de notre étude sur la résistance globulaire, ces phénomènes d'hémolyse *in vitro* n'ont rien d'assimilable aux phénomènes d'hémolyse qui se passent *in vivo*, dans le mystère de notre organisme.

Nous ne saurions nous prononcer sur ce point. Ajoutons seulement que les résultats de GARIN et GIRARD concernent aussi bien les hématies normales que les hématies parasitées. En effet, ces auteurs ont pu prélever des hématies non hémolysées dans le fond des tubes à hémolyse pour les examiner sur préparations colorées (au Laveran, par exemple). Sur ces préparations, le nombre fréquent des hématozoaires intraglobulaires prouve bien que le parasitisme n'altère pas la résistance à l'hémolyse des hématies.

CHAPITRE II

Les Globules blancs.

Les leucocytes subissent également au cours du paludisme des variations très importantes qui sont particulièrement imprécises dans la littérature médicale ou sujettes à des controverses, parmi lesquelles nous tâcherons de faire la pleine lumière. Nous étudierons donc successivement les points les plus intéressants et les plus obscurs. D'abord, les variations quantitatives et qualitatives des leucocytes, c'est-à-dire les modifications de nombre, leucopénie ou leucocytose, et les variations de la formule leucocytaire, polynucléose ou mononucléose. Ensuite, nous passerons en revue quelques altérations d'ordre anatomique: étude de la lobulation des noyaux (image d'Arneth), pigmentation mélanique de quelques éléments leucocytaires. Enfin, nous terminerons par des considérations rapides sur l'éosinophilie et les formes leucocytaires embryonnaires au cours du paludisme.

NOMBRE. — Jusqu'à ce jour, on a considéré comme classique la diminution notable du nombre des globules blancs dans le sang des paludéens. En un mot, la leucopénie est pour la plupart des auteurs la signature de la malaria. On sait que normalement le sang humain contient chez l'adulte 7.000 leucocytes par mm³. Dans l'infection palustre, les auteurs ont décrit des leucopénies allant jusqu'à 1.000 éléments par mm³.

C'est ainsi qu'ABRAMI et SÉNEVET étudiant la pathogénie de l'accès palustre et pensant à une analogie de cet accès avec les phénomènes de déséquilibre plasmatique étudiés actuellement sous le nom d'hémoclasie, ont publié les résultats suivants :

Avant la crise, le nombre des leucocytes semble normal, 6 à 8.000 par mmc; quelquefois même, il y a hyperleucocytose avec 11.000 et 12.000 globules blancs.

Au moment de l'accès chute à 3.000, 2.000, voire même 1.500. Il y a ainsi leucopénie pendant environ une demi-heure, puis le nombre des leucocytes remonte jusqu'à une hyperleucocytose, à 15.000 leucocytes quelquefois.

Pour PAISSEAU et LEMAIRE, la leucopénie est la règle dans le paludisme, leucopénie oscillant entre 3.000 et 6.000 leucocytes.

Nos résultats diffèrent sensiblement. Nous ne croyons pas que la leucopénie soit si notable qu'on ait bien voulu l'écrire. Les observations de Ch. GARIN portant sur plusieurs milliers de cas nous portent à croire que la diminution des leucocytes est loin de suivre le taux de diminution des hématies. Nous croyons, au contraire, que le nombre des globules blancs est à peu près normal ou très légèrement inférieur à la normale au cours du paludisme

apyrétique. Pendant les accès, ce nombre varie peu; il faut toutefois noter toujours une hyperleucocytose relative, à peine marquée, mais constante et de courte durée.

C'est ainsi qu'une première statistique portant sur 272 malades apyrétiques nous a donné la moyenne de 5.347 leucocytes par mmc.

Dans une deuxième statistique portant sur 247 malades en cours d'accès la numération a montré 6.145 leucocytes.

L'accès correspond donc à une hyperleucocytose évaluée à 798 éléments en moyenne.

D'ailleurs, il est bon de noter que cette notion d'hyperleucocytose au cours du paludisme n'est pas nouvelle. ABRA-MI et SÉNEVET, nous l'avons vu plus haut, la cite comme fréquente dans le paludisme apyrétique. Deux auteurs allemands W. GOTHEIN et A. SCHERSCHMIDT considèrent que l'hyperleucocytose constitue un élément important dans le diagnostic microscopique du paludisme. Ce dernier auteur a trouvé sur 23 vieux paludéens un bon tiers qui présentait une hyperleucocytose au-dessus de 15.000 éléments.

Enfin, pour terminer nous citerons un phénomène particulier décrit par D. THOMSON et sur lequel d'ailleurs par la suite tous les auteurs restent muets. Dans le paludisme convalescent ou apyrétique le nombre des leucocytes varie après la guérison d'une façon notable. Ces variations reproduisent par leur courbe la courbe de température de la maladie antérieure. Ces leucocytoses périodiques transitoires auraient la signification d'*accès larvés* incapables de se manifester par la fièvre habituelle qui les accompagne.

FORMULE LEUCOCYTAIRE. — Tous les auteurs s'accordent à reconnaître que la mononucléose est de règle dans le paludisme. Dans son traité GRALL décrit l'augmentation du nombre des grands leucocytes mononucléés. Pour cet auteur cette mononucléose n'est pas spéciale au paludisme mais se rencontre au cours de toutes les infections à protozoaires. Parmi les travaux plus récents sur le paludisme nous pouvons relever dans les observations de PAISSEAU et LEMAIRE par exemple des formules leucocytaires du type suivant :

Polynucléaires neutrophiles	32 9
Polynucléaires eosinophiles	0 »
Grands mononucléaires	20 6
Moyens mononucléaires	30 6
Lymphocytes	3 7
Mononucléaires granuleux	4 2
Formes embryonnaires	8 »
	100 »

C'est-à-dire en moyenne 32,9 0/0 de polynucléaires contre 59,1 0/0 de mononucléaires. C'est une formule leucocytaire inversée puisque normalement il y a 65 0/0 de polynucléaires contre 35 0/0 de mononucléaires.

Pour la majorité des auteurs l'augmentation des mononucléaires serait due à l'augmentation des grands mononucléaires. Pour PAISSEAU et LEMAIRE d'abord sur les moyens, puis sur les grands. Pour D. THOMSON à la fin de l'accès, au moment de la chute de la température il y a augmentation des grands mononucléaires jusqu'à 90 % du nombre total des leucocytes. Pour cet auteur d'ailleurs

la courbe représentant le nombre total des leucocytes mononucléaires varie d'une façon inverse à celle de la température. L'auteur en a déduit, d'ailleurs, des conséquences thérapeutiques intéressantes à citer en passant. En effet, étant donnés les résultats cités plus haut il semble intéressant de pouvoir augmenter, dans le sang, le taux des éléments leucocytaires plus particulièrement des grands monos dont l'apparition indique la victoire de l'organisme et la fin de l'accès. Il serait désirable d'avoir des extraits de mononucléaires ; toutefois les injections d'extraits leucocytaires ont donné des résultats intéressants entre les mains de ROSS et de THOMSON. LAMBERT même, en 1909 pratiquant l'injection de cette substance aurait empêché l'apparition d'accès.

Voici les résultats de GARIN et GIRARD. Ils nous permettront des conclusions différentes de celles que nous venons d'énoncer jusqu'ici et qui semblent admises par la majorité des pathologistes.

La statistique de ces auteurs porte sur 987 malades dont le paludisme évoluait depuis moins d'une année. Sur ces 987 cas, 462 formules se rapportent à des malades en période apyrétique et 525 formules à des malades en cours d'accès.

	Poly. neutro.	Poly. eosino.	Grands mono.	Petits mono.	Lymphos.
1 ^o Période apyrétique	59,2	3,1	17	12,7	8
2 ^o Période d'accès...	67,2	1	17,8	10	4

Nous devons tirer de ces résultats les conclusions suivantes :

1° *La mononucléose, si elle existe au cours du paludisme, est réellement très peu marquée;*

2° *En période d'accès le pourcentage des mononucléaire baisse au profit des polynucléaires neutrophiles.*

D'ailleurs nous avons songé à calculer avec une rigueur plus mathématique l'augmentation de chacune des catégories de globules blancs. En effet, les pourcentages comparés entre eux ne donnent que des résultats approximatifs puisqu'ils se rapportent à des nombres de leucocytes dont la totalité varie avec l'accès. Autrement dit, si nous nous rappelons qu'en cours d'accès il y a en moyenne 6.145 globules blancs contre 5.347 en période apyrétique nous pouvons calculer le nombre moyen correspondant à chacune des espèces leucocytaires.

Ainsi en période apyrétique le nombre des neutrophiles est de :

$$\frac{5.347 \times 59,2}{100} \text{ soit environ } 3.165 \text{ par mm}^3$$

en période fébrile au contraire leur nombre est de

$$\frac{6.145 \times 67,2}{100} \text{ soit environ } 4.129 \text{ par mm}^3$$

Ainsi, l'apparition de l'accès se traduit par la mise en circulation d'un nombre assez considérable de polynucléaires neutrophiles évalué en moyenne à $4.129 - 3.165 = 964$ par mme.

Un calcul identique pour chaque espèce nous montre une augmentation de 185 mononucléaires grands et petits et une diminution absolue de 181 lymphocytes.

L'augmentation des neutrophiles est donc cinq fois plus forte que celle des mononucléaires.

L'analyse a été poussée plus loin par mon maître GARIN, qui a fait des frottis de sang toutes les heures, avant et pendant l'accès. Par ce moyen, on peut voir, pendant les heures qui précèdent l'accès, le nombre des polynucléaires s'élever progressivement jusqu'à un taux voisin de 80 0/0; puis, pendant l'accès, cette polynucléose s'abaisse progressivement pour disparaître en fin d'accès avec la fièvre du malade.

On peut ainsi prévoir un accès alors que toutes les recherches parasitologiques sont souvent vaines pendant tout le temps qui précède l'accès.

Nous sommes donc entièrement opposés à reconnaître à l'hématozoaire de Laveran le pouvoir de déterminer une leucopénie neutrophile qui, pour certains auteurs, réduit de moitié la proportion normale des neutroleucocytes.

Que la thérapeutique leucogène (v. plus haut expérience de Ross et Thomson) ait donné de bons résultats, comme entre les mains de W. SULDEY, utilisant avec succès les abcès térébenthinés dans les cas de paludisme grave, nous ne devons pas forcément conclure pour cela (comme l'a fait cet auteur) qu'il y ait une perturbation de la leucopoïèse des granulocytes au niveau de la moëlle rouge osseuse envahie par les parasites.

Notons également en passant que les résultats de Ch. GARIN permettent d'éliminer la similitude entre l'accès palustre et le choc hémoclasique caractérisé non seulement par la leucopénie, mais par l'inversion de la formule leucocytaire au profit des mononucléaires.

IMAGE D'ARNETH.

Comme nous l'avons vu pour les globules rouges, le paludisme met encore en circulation parmi les leucocytes des formes jeunes. Ce phénomène se manifestera chez les polynucléaires par un noyau jeune, c'est-à-dire moins lobulé que normalement. Cette déviation vers le chiffre minimum de lobulation est dite déviation vers la gauche de l'image d'Arneth. Plusieurs procédés sont utilisés pour calculer cette déviation.

Ch. GARIN et PASQUIER ont utilisé le procédé de Sabrazès qui calcule l'indice nucléaire. La numération se rapporte à 100 noyaux et se fait ainsi :

$$1 \text{ noyau rond} = 1,$$

$$1 \text{ noyau} + 1 \text{ échancrure nette} = 1 -| 1/2,$$

$$1 \text{ noyau} + n \text{ échancrures} = 1 -| n \text{ fois } 1/2,$$

$$1 \text{ noyau nettement divisé en 2 par un isthme} = 2.$$

Ces notions ainsi établies, ces auteurs ont étudié successivement l'indice nucléaire chez les paludéens dans plusieurs cas.

1^{er} cas : quels qu'ils soient et en période apyrétique,

2^e cas : quels qu'ils soient et pendant l'accès,

3^e cas : à la période *Falciparum*,

4^e cas : à la période *Vivax*.

Les résultats sont les suivants :

1 ^{er} cas : 72 paludéens étudiés, indice nucléaire moyen = 252					
2 ^e cas : 30	—	—	—	—	= 248
3 ^e cas : 11	—	—	—	—	= 238
4 ^e cas : 61	—	—	—	—	= 266

L'indice nucléaire normal chez l'homme oscille entre 278 et 303.

On voit donc d'après les chiffres ci-dessus que l'indice nucléaire est au-dessous de la normale chez les paludéens, très inférieur chez les « falcipare », il s'en rapproche davantage chez les « Vivax ».

Enfin, pendant la période fébrile, il y a abaissement de cet indice correspondant sans doute à l'hyperleucocytose décrite plus haut et que nous avons vu se manifester surtout par l'augmentation des polynucléaires neutrophiles.

V. CORDIER a étudié également cette image d'Arneth au cours du paludisme secondaire, chez des malades de retour de Macédoine. Les conclusions de ces recherches sont les suivantes :

1^o) La déviation à gauche de l'image d'Arneth varie avec l'ancienneté de l'affection. Son maximum correspond à une évolution de trois à cinq mois de la maladie. Avant trois mois, l'image d'Arneth est normale; après cinq mois, elle a des tendances à dévier vers la droite.

2^o) Plus la forme est grave, plus l'image d'Arneth est déviée vers la gauche.

3^o) Au cours de l'accès, il y a une modification rapide de l'image d'Arneth :

a) dès la troisième heure avant le début clinique de l'accès l'image d'Arneth dévie vers la gauche;

b) le maximum de la déviation est au moment du frisson, puis il y a une diminution progressive;

c) vers la trentième heure, il y a déviation vers la droite, puis peu à peu l'image d'Arneth revient à son état primitif.

4^o) Dans le paludisme grave, l'accès ne s'accompagne pas d'une déviation vers la gauche;

5°) La thérapeutique habituelle du paludisme, c'est-à-dire quinique et ferro-arsenicale, n'influe pas sur ce phénomène.

«Ainsi, le paludisme agit comme la plupart des infections chroniques (la tuberculose par exemple) en produisant une régénération active des globules blancs, d'où cette déviation de l'image d'Arneth à gauche, qui a surtout l'intérêt par sa présence ou son absence de donner des renseignements sur la gravité des accès.»

FORMES EMBRYONNAIRES.

Là ne s'arrêtent pas les manifestations de la précocité des éléments leucocytaires au cours du paludisme. En effet, nous avons pu voir, dans une formule leucocytaire citée plus haut, l'indication de formes leucocytaires embryonnaires. L'indication de ces formes anormales de globules blancs sont indiquées çà et là dans la littérature, mais c'est surtout à PAISSEAU et LEMAIRE que l'on en doit la meilleure description. Ces auteurs ont distingué les formes embryonnaires revenant aux polynucléaires et celles revenant aux lymphocytes.

On sait que la formation des leucocytes granuleux consiste essentiellement dans la transformation du myéloblaste en myélocyte et du myélocyte en polynucléaire neutrophile. PAISSEAU et LEMAIRE ont retrouvé dans le sang paludéen tous les intermédiaires entre le myéloblaste agranuleux et le neutrophile granuleux normal. Ces formes seraient dans la proportion de 7 0/0 avec prédominance du myélocyte granuleux. La prédominance des myéloblastes est rare et seulement l'indice d'une anémie grave.

Parmi les lymphocytes rencontrés par PAISSEAU et LE-MAIRE en dehors du lymphocyte adulte normal, on trouve deux variétés :

1°) des formes de dimensions normales avec gros noyau à tache d'encre et bordure de protoplasma plus importante que normalement et fortement basophile : ce sont des microleucoblastes origine des lymphocytes de la moëlle osseuse ;

2°) des éléments immaturés un peu plus grand que des hématies, avec un gros noyau réticulé avec un ou plusieurs nucléoles.

En somme, toutes ces formes embryologiques n'ont d'autre intérêt que de marquer un degré de plus dans la précocité des leucocytes que l'organisme est obligé de lancer dans la circulation, afin d'en réparer les pertes.

EOSINOPHILIE.

Les Polynucléaires à granulations acidophiles qu'on nomme éosinophiles (parce que ces leucocytes présentent des granulations teintées en rose brillant par l'éosine) sont très rares dans le sang à l'état normal. Leur taux ne doit pas excéder 1 à 2 0/0. L'éosinophilie est souvent la signature d'un parasitisme intestinal. On la rencontre aussi dans la convalescence de certaines maladies (rhumatisme, fièvre typhoïde, scarlatine, érysipèle). C'est à ce titre de manifestation de convalescence que les auteurs ont décrit l'éosinophilie au cours du paludisme. Tel n'est point notre avis.

On rencontre constamment dans le sang des paludéens des éosinophiles en plus grand nombre que dans le sang de sujets normaux, mais leur taux ne doit pas excéder 5 0/0. Ch. GARIN a trouvé chez certains malades des pourcentages d'éosinophiles s'élevant parfois jusqu'à 30 0/0. Mais toujours un examen plus approfondi permettait de déceler une autre cause à cette éosinophilie. Tantôt, il s'agissait de vieux dysentériques chez lesquels des examens de selles répétés décelaient des amibes. Tantôt, des helminthes découverts dans les fèces suffisaient à expliquer cette éosinophilie.

Donc, toutes les fois que le taux des acidophiles s'élèvera dans le sang des paludéens au-dessus de 5 0/0, il ne faut pas voir là un signe de convalescence de la maladie, mais plutôt il faudra rechercher la cause de cette anomalie dans une affection concomitante, le plus souvent un parasitisme intestinal.

LES LEUCOCYTES MÉLANIFÈRES.

Nous devons terminer l'étude des leucocytes par celle des leucocytes mélanifères, qui sont restés longtemps le seul moyen de diagnostic microscopique à peu près certain du paludisme avant l'admirable découverte de LAVE-RAN en 1880. La mélanémie a été découverte par MECKEL en 1847. En 1848 VIRCHOW reconnaît que ce pigment noir est logé dans les globules blancs. KELSCH, en 1880, fait du leucocyte mélanifère le stigmate sanguin de l'infection paludéenne. GRALL, dans son traité du paludisme, décrit la phagocytose par les grands mononucléaires de la mélanine mise en liberté par division des parasites. Les grands

mononucléaires apparaissent bourrés de grains biréfringents ou de blocs irréguliers mesurant au plus 1 micron de diamètre et pouvant s'agglomérer parfois en petites masses noirâtres.

En réalité, tous les auteurs qui ont approfondi pendant la guerre toutes les études sur le paludisme ont trouvé très rarement le leucocyte mélanifère chez les jeunes paludéens. Par contre, chez ceux dont la maladie évolue depuis longtemps, les leucocytes mélanifères sont extrêmement nombreux dans le sang et dans les organes. Chez certains paludéens chroniques cette mélanose est si intense que certains organes, comme la rate ou le foie, prennent une teinte gris ardoise.

En résumé, *le leucocyte mélanifère est seulement une manifestation de l'infiltration chronique de l'organisme par la mélanine, produit spécifique de l'hématozoaire, mais il ne faut pas trop compter sur sa présence pour le diagnostic du paludisme récent.*

CHAPITRE III

Les Hématoblastes.

D'une physiologie très obscure le rôle des hématoblastes est délaissé trop souvent en pathologie. Pour le paludisme, en particulier, de rares auteurs ont publié des numérations de plaquettes sanguines en cours et entre les accès et de plus rares encore ont donné de leurs résultats une interprétation pathogénique. Aussi, nous avons dû nous reporter uniquement aux recherches sur ce point que HAYEM a publié en 1883. HAYEM, on le sait, fait jouer aux plaquettes sanguines un rôle primordial dans la génération des hématies et il a décrit au cours du paludisme comme au cours d'autres maladies infectieuses des variations d'hématoblastes aboutissant à la *crise hématique*. Cette crise consiste en une accumulation passagère des hématoblastes coïncidant avec la défervescence des maladies aiguës et précédant et annonçant la rénovation du sang. Voici le tableau qu'il a publié dans les *Archives de Physiologie*, au sujet d'un malade atteint de fièvre intermittente :

		Hématies	Hématoblastes	
PÉRIODE D'ÉTAT	1 ^{er} jour (pas d'accès)	4.464.000	152.520	Diminution progressive des hématies et des hématoblastes. Les jours d'accès il y a dimi- nution du nombre d'hématies sur la numération de la veille et au contraire augmentation du nombre des hématoblastes.
	2 ^e — (accès)	4.030.000	170.500	
	3 ^e — (pas d'accès)	4.154.000	156.550	
	4 ^e — (accès)	3.875.000	173.600	
	5 ^e — (pas d'accès)	3.968.000	120.900	
	6 ^e — (accès)	3.843.000	153.700	
	7 ^e — (pas d'accès)	3.565.000	92.325	
PÉRIODE DE CONVALESCENCE	8 ^e — id.	3.534.000	111.200	Etat stationnaire des héma- ties ou très légère augmenta- tion. Augmentation rapide et très nette des hématoblastes. Crise hémétique
	9 ^e — id.	3.596.000	124.500	
	10 ^e — id.	3.503.000	145.800	
	11 ^e — id.	3.689.000	155.620	
	12 ^e — id.	3.751.000	192.200	
	13 ^e — id.	3.844.000	232.500	
	14 ^e — id.	3.937.000	272.500	
GUÉRISON	15 ^e — id.	3.920.000	397.200	Retour à la normale des fonctions hématopoïétiques
	16 ^e — id.	3.937.000	340.400	
	17 ^e — id.	4.061.000	288.900	
	18 ^e — id.	4.030.000	272.200	
	19 ^e — id.	4.123.000	250.350	

Ainsi donc, l'hématozoaire du paludisme agit en détruisant progressivement le nombre des hématoblastes, comme il arrive à produire une hypoglobulie rouge. Mais à l'inverse de ce qui se passe pour les hématies, il semble qu'il y ait une augmentation relative du nombre des hématoblastes au cours de l'accès. Pendant la période de convalescence, l'augmentation très nette des hématoblastes est un indice de la guérison prochaine et de la rénovation des éléments rouges du sang. ABRAMI et SÉNEVET ont décrit au contraire une diminution des hématoblastes dans les premières heures de l'accès. Nous n'avons pu faire sur ce point aucune recherche personnelle.

CHAPITRE IV

Sérum.

Contrairement à ce qui se passe au cours d'autres maladies l'étude du sérum ne donne dans le paludisme aucun renseignement de grande importance. La présence d'éléments anormaux a été cependant signalée par beaucoup d'auteurs.

MELANEMIE. — Nous avons déjà parlé de la mélanine au sujet des leucocytes mélanifères. C'est un pigment noir caractéristique qu'on ne rencontre dans aucune autre affection.

Ce pigment noir qui est un produit spécifique de l'hématozoaire (hémozoïne) est insoluble dans les acides, soluble dans le sulfhydrate d'ammoniaque et altéré par la potasse. Il se montre sous l'aspect de fine poussière ou d'amas irréguliers.

Ce pigment est mis en liberté dans la circulation par l'éclatement des corps en rosace. Il reste libre peu de temps dans le sérum. Les leucocytes s'en emparent, ainsi que les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins.

Il ne faut pas confondre ce pigment noir avec le pigment ocre qui est un dérivé de l'hémoglobine provenant de la digestion des hématies par l'hématozoaire et qui s'accumule dans les organes des paludéens. Ce pigment ocre n'est pas spécifique du paludisme, mais se rencontre toutes les fois qu'il y a une destruction intense des globules rouges. Ce pigment ocre ou hémossidérine se reconnaît facilement par la réaction bleue qu'il donne au contact du ferrocyanure de potassium.

UREE. — BENHAMOU a eu l'idée de rechercher le taux de l'urée dans le sérum des paludéens. Voici les résultats qu'il a publiés.

Dans les cas de paludisme primaire ou secondaire avec bon état général et évolution favorable, le taux de l'urée dans le sang varie dans d'assez faibles proportions (de 0,29 à 0,32 en moyenne).

Par contre, dans sept cas d'accès pernicieux, le taux de l'urée a paru 6 fois nettement exagéré, variant de 1,30 à 2,70 en moyenne. Dans un cas même, un malade succomba avec 5 gr. 40 d'urée dans le sang.

Cette urémie est-elle secondaire au paludisme ou bien s'agit-il de malades paludéens atteints de néphrite azotémique? Dans tous les cas, le pronostic doit être considéré comme très assombri lorsqu'on a une augmentation du taux de l'urée sanguine.

CHOLESTERINEMIE. — CRESPIN et BÉGUET ont, dès 1913, attiré l'attention sur l'hyperrésistance des hématies au cours de l'accès palustre (v. plus haut), et ont attribué ce phénomène à la présence dans le sang de substances antihémolytiques, comme la cholestérine. En effet, ces

auteurs ont décrit au cours de l'accès une augmentation du taux de la cholestérine; au contraire, entre les accès et si le malade n'est pas en période de convalescence, il y a hypocholestérinémie. PORAK a donné des résultats très différents. Voici résumé le résultat de ses recherches :

1^o) dans le paludisme primaire comme dans la fièvre typhoïde par exemple (d'où difficulté de diagnostic par ce moyen dans les formes typho-malariennes), il y a toujours *hypocholestérinémie* et cette hypocholestérinémie est *proportionnelle à la gravité de l'infection*. Dans des paludismes à masque typhoïde, dans la typho-malaria, dans les formes pernicieuses avec coma, le taux de la cholestérine peut varier de 0 gr. 60 à 0 gr. 30 (Un cas à 0,25);

2^o) dans le paludisme secondaire la majorité des malades ont un taux de cholestérine normal, c'est-à-dire environ 1 gr. 50. Par contre, dans le paludisme secondaire, il peut exister deux types opposés l'un avec hypercholestérinémie (2 gr. 10 à 2 gr. 40), l'autre avec hypocholestérinémie (0 gr. 50 à 0 gr. 60).

Autres substances. — Il est naturel que dans les cas accompagnés d'ictère, on trouve, au niveau du sang, pigments et sels biliaires facilement décelables par les méthodes habituelles.

Dans un cas de cachexie palustre avec anasarque, BRULÉ, MAY et LESMOYEZ, en examinant le sérum, ont trouvé une hydrémie considérable. Pas de chlorurémie.

CHAPITRE V

Coagulation.

L'étude de la coagulation sanguine est d'une technique difficile qui n'a pas tenté beaucoup d'auteurs. Ceux qui l'ont entreprise ont donné des résultats souvent opposés et toujours incertains.

On doit étudier la coagulabilité du sang sous divers points de vue :

- 1^o) le temps de la coagulation ;
- 2^o) le caractère du caillot (rétractilité, état plasmatique).

1^o) TEMPS DE LA COAGULATION. — Les auteurs classiques décrivent la lenteur de la coagulation du sang. LE DANTEC écrit : le sang palustre est plus fluide, plus lent à se coaguler que le sang normal. JEANSELME et RIST ont une opinion tout à fait identique. SALANQUE trouve dans la cachexie palustre le sang si fluide qu'il ne semble presque plus coagulable.

POUR ABRAMI et SÉNEVET, au contraire, l'accès paludéen s'accompagnerait d'une hypercoagulabilité très nette analogue à celle qui accompagne le choc hémoclasique.

M. LÉGER a étudié dernièrement au laboratoire d'Hygiène et de Bactériologie de Cayenne, les phénomènes de coagulation chez les paludéens. Il a utilisé la méthode de M. BLOCH qui consiste à recueillir dans un mélange anti-hémolytique le sang des malades et de provoquer la coagulation de ce sang par des doses de chlorure de calcium progressivement croissantes, dont le taux permet même de calculer un indice coagulométrique. Les résultats fournis par cette méthode sont les suivants :

Sur 6 malades à *Plasmodium vivax* et en cours d'accès, la coagulation est normale. Sur 3 malades à *Plasmodium malarice*, il y a nettement surcoagulation. La surcoagulation est à noter également sur 9 malades à *Plasmodium falciparum*. M. Léger ajoute :

« L'explication des faits observés reste à donner. On « sait que des pertes sanguines tendent à augmenter la « coagulabilité du sang (ARTHUS). Mais comment se fait- « il qu'à la suite de deux accès hémoglobinuriques ayant « entraîné la destruction rapide de nombreuses hématies, « nous n'ayons noté aucune modification de la coagula- « tion? Y a-t-il une relation entre l'hypercoagulabilité et « une augmentation des hématoblastes? LE SOURD et PA- « GNIEZ, puis BORDET et DELANGE, ont montré l'importance « et la quasi-spécificité du rôle joué par les plaquettes « sanguines dans la coagulation. »

Or, nous avons vu que si l'accès s'accompagne d'une augmentation du nombre des hématoblastes, cette augmentation est relative, le nombre des hématoblastes restant toujours inférieur à la normale.

2°) CARACTÈRE DU CAILLOT. — Normalement, le caillot sanguin est rétractile, c'est-à-dire qu'il se sépare nettement du plasma. Or, il est des cas où le sang se prend en masse. Le *caillot est irrétractile*. Il y a peu ou pas de plasma surnageant. Ce caractère se rencontre dans certains purpuras. Or, ce phénomène a été décrit par quelques auteurs dans le sang des paludéens. AYNAUD le signale comme gênant dans les tentatives qu'il avait entreprises sur l'autosérothérapie. BARBARY, CIERs et BIZOUARD ont trouvé le caillot tantôt rétractile, tantôt irrétractile.

Un autre type de caillot, c'est le *caillot plasmatique* qu'on a décrit dans l'hémophilie. Il y a sédimentation spontanée des éléments sanguins et coagulation du plasma surnageant. Ce caillot plasmatique décrit dans le sang paludéen par ABRAMI et SÉNEVET, se rencontre surtout dans les cas où la coagulation est ralentie. Enfin, souvent le caillot se redissout et s'émiette de telle sorte que la partie supérieure tombe parfois dans la couche inférieure des globules sédimentés. *C'est le télescopage du caillot* qui a été rencontré quelquefois par PAISSEAU et LEMAIRE dans des cas de cachexie paludéenne aiguë.

CHAPITRE VI

La pression sanguine.

Le paludisme trouble également l'hydraulique de la circulation sanguine. GRALL dit que la circulation est ralentie dans les vaisseaux périphériques par encombrement des capillaires bourrés de parasites et que de ce fait il y a augmentation de la pression, d'où des hémorragies. Nous croyons que le mécanisme des hémorragies peut s'expliquer plus facilement par les perturbations profondes de la physiologie sanguine au cours de la malaria ; quant à l'augmentation de la pression artérielle, nous allons voir ce qu'on doit en penser.

Nous devons étudier la pression artérielle au cours de la période apyrétique et pendant l'accès.

1^o) Pendant la période apyrétique la pression maxima est à peu près normale. Pour les uns, MONIER-VINARD et CAILLÉ, elle serait un peu diminuée ; pour les autres, E. JEANSELME et R. DALIMIER, elle aurait plutôt des tendances à être plus élevée que normalement. La pression minima

au contraire est toujours diminuée. Le paludéen est donc un hypotendu du fait de l'abaissement de cette pression diastolique.

2°) Pendant l'accès, l'étude de la pression artérielle a été faite admirablement par E. JEANSELME et R. DALIMIER.

a) *A la période du frisson*, l'étude de la tension artérielle est rendue très difficile par les secousses qui agitent le malade. Il semble cependant que Mx reste à peu près normal, Mn au contraire subit une élévation rapide. Tout s'explique, il y a une forte vasoconstriction périphérique, Mx-Mn diminue, le pouls est petit.

b) *A la période de chaleur*, la pression maxima s'élève, mais assez faiblement d'ailleurs; par contre, la pression minima s'abaisse rapidement. Cet abaissement est parfois considérable, jusqu'à 0,5 et même 0. L'aiguille de l'oscillomètre est fortement ébranlée. Mx-Mn augmente, le pouls est bondissant et dépressible.

3°) *Au stade des sueurs*, la pression minima s'élève lentement jusqu'au taux initial, c'est-à-dire toujours un peu inférieur à la normale.

Ainsi, nous voyons que le paludisme agit surtout sur la pression diastolique. Hypotension faible, mais constante, au cours de la période apyrétique; crise d'hypotension très accusée pendant l'accès. C'est là un des éléments les meilleurs que peuvent fournir les partisans de l'analogie de l'accès paludéen avec la crise hémoclasique.

Ajoutons, pour terminer, un phénomène particulier décrit par MONIER-VINARD et CAILLÉ. Ces auteurs ont attiré l'attention sur la présence, au cours de la période apyrétique et en dehors de toute manifestation fébrile, d'oscilla-

tions périodiques de la pression artérielle analogues aux phénomènes habituels qui accompagnent l'accès palustre et dont le rythme reproduit celui de la courbe de température (type tierce, par exemple). Si nous rapprochons ce phénomène de celui décrit au sujet des leucocytoses transitoires et relatives à la période apyrétique dont la description est due à D. THOMSON (voir plus haut) nous sommes obligés d'admettre l'existence d'*accès frustes* ou avortés. L'accès paludéen franc se manifeste par la fièvre, une hyperleucocytose relative et l'hypotension artérielle. L'existence des deux derniers symptômes seulement est l'indice de la sporulation d'un petit nombre de schizontes trop rares pour provoquer un accès de fièvre mais suffisants pour troubler l'équilibre du milieu sanguin. Le clinicien devra connaître l'existence de ces accès larvés et ne pas cesser de traiter un malade qui cache son infection sous une apyrexie trompeuse.

CHAPITRE VII

Les réactions biologiques.

L'étude des diverses réactions biologiques c'est-à-dire des réactions de défense de l'organisme est dans le paludisme un des chapitres les plus obscurs et les plus incomplets. L'impossibilité des cultures d'hématozoaire ou leur difficulté technique ont rendu impossible toute expérimentation dans ce sens. Aussi ce chapitre ne sera-t-il qu'une rapide énumération des faits signalés par certains auteurs et des expériences tentées, mais nous l'avons cru cependant nécessaire dans une étude du sang chez les paludéens puisque c'est toujours dans le sang que le clinicien recherche des anticorps.

Immunité : L'immunité naturelle qui a été décrite pour les nègres, les Malgaches, les Hindous, les Annamites... etc., pour tous les peuples vivant en milieu contaminé depuis longtemps, pour les vieux coloniaux, n'est en réalité que très relative. Peut-être en effet que les formes

cliniques sont moins graves chez tous ces individus subissant des inoculations presque journalières mais ce sont quand même des paludéens. Il suffit de rappeler qu'un des facteurs les plus certains de la dépopulation des éléments indigènes dans nos colonies comme l'Afrique occidentale, par exemple, est bien le paludisme qui tue les enfants et fait avorter les femmes. Quant à l'immunité acquise elle n'existe pas. Les divers essais de vaccination entrepris par quelques auteurs n'ont donné aucun résultat.

Schizontolysines. Et cependant on est arrivé à mettre en évidence dans le sang des paludéens des substances qui s'attaquent directement au parasite. Ce sont les schizontolysines.

Voici l'expérience d'ABRAMI et SÉNEVET :

Les plasmodes destinés à subir l'action du sérum sont prélevés sur des sujets atteints d'accès pernicleux à forme septicémique, 2 à 3 cc3 par ponction d'une veine du pli du coude et sont reçus dans 40 cc3 d'eau stérilisée salée à 9 0/00 pour empêcher la coagulation. On centrifuge. Le culot hématique est lavé une fois, puis décanté. D'autre part on prend du sérum fraîcheuent recueilli de paludéens soit en période d'accès soit apyrétiques.

On mélange dans des tubes à hémolyse les globules parasites et les divers sérums. On met à l'étuve à 38° en agitant de temps à autre. On prélève au bout de 3 à 5 heures une goutte du mélange. On met sur lame, on fixe on colore comme d'habitude.

On constate que chez les malades apyrétiques la schizontolyse est très nette. Les parasites sont diminués de nombre, de taille et deviennent mal colorables.

Pendant l'accès, pas de schizontolyse. La diminution du pouvoir schizontolytique peut donc faire prévoir l'accès.

Pour CARNOT, le sérum des paludéens a une action schizontolytique nulle avant l'accès, très nette après l'accès ce qui expliquerait en partie pour cet auteur la disparition des schizontes dans le sang périphérique aussitôt après l'accès. CARNOT ajoute que ce pouvoir schizontolytique n'est pas dévolu uniquement au sérum mais encore aux extraits leucocytaires.

La schizontolyse se manifeste également, il faut bien le dire, avec des extraits leucocytaires de sujets normaux.

Hémolysines. En Italie avec DE BLASI et son école on a étudié les hémolysines dans le sang des paludéens. Les auteurs italiens ont montré la présence des substances hémolytiques réparties tantôt dans le sérum, tantôt dans les hématies.

Chez la plupart des paludéens l'action des substances hémolytiques est réfrénée par des substances inhibitrices qui tirent peut-être leur origine d'un processus d'immunisation. Pour BEGUET cette substance antihémolytique est peut-être la cholestérine contenue dans le sang des paludéens mais nous avons vu que le taux de la cholestérine est très variable au cours du paludisme (Porak).

Dans tous les cas pour DE BLASI si ces substances inhibitrices arrivent à manquer temporairement soit dans le sang périphérique, soit dans les organes, pour des raisons non encore élucidées, les substances hémolytiques peu-

vent d'un coup supprimer un grand nombre d'hématies.

Chez d'autres paludéens l'administration de la quinine produirait ce phénomène. La quinine agirait donc non comme hémolysant mais en supprimant l'action des substances inhibitrices de l'hémolyse. Nous voyons combien tous ces faits imprécis correspondent davantage à des vues théoriques qu'à des réalités.

DÉVIATION DU COMPLEMENT.

DE BLASI a cherché à utiliser la réaction de fixation du complément pour le diagnostic de la malaria. Cette méthode ne lui a donné aucun résultat malgré l'emploi d'un matériel théoriquement parfait.

Mélange hémolysable : Hématies de bœuf + sérum inactif de lapin traité par des hématies de bœuf ;

Antigène : Globules parasités fortement ;

Anticorps présumé : Sang de malarique chauffé à 56° ;

Complément : Sérum frais de cobaye.

Des recherches analogues tentées par nous-même ne nous permettent pas de croire à la spécificité de cette réaction au cours du paludisme.

REACTION DE WASSERMANN.

Il est utile de rappeler ici que chez les paludéens indemnes de syphilis la réaction de Wassermann a été trouvée nettement positive par beaucoup d'auteurs. Aussi sans traitement quinique préalable une réaction de Bordet-Wassermann positive dans les formes atypiques de la malaria (formes nerveuses, vasculaires, etc.), n'implique pas qu'il y ait syphilis.

CONCLUSIONS

I. — Le paludisme crée des altérations des divers éléments du milieu sanguin et des modifications dans la physiologie générale du sang.

a) Les *globules rouges* sont diminués de nombre. Ils présentent des déformations multiples et des dimensions inégales avec un diamètre moyen légèrement augmenté. Leur protoplasma perd ses affinités tinctoriales et présente des granulations basophiles. Les hématies granuleuses sont fréquentes mais les formes embryonnaires (hématies nucléées) sont rares. La richesse globulaire est très diminuée mais la valeur globulaire reste de très peu inférieure à la normale. Quant à la résistance globulaire nous devons considérer qu'elle est faiblement augmentée.

b) Les *globules blancs* présentent de très légères variations quantitatives et qualitatives. La leucopénie est faiblement marquée et le taux des polynucléaires semble également à peu près normal : la mononucléose, si elle

existe est insignifiante. Les formes leucocytaires embryonnaires se rencontrent mais on voit plutôt des formes intermédiaires c'est-à-dire des leucocytes jeunes, d'où déviation à gauche de l'image d'Arneth. Les leucocytes mélanifères sont rares dans le paludisme récent. Le taux de l'éosinophilie est toujours faible ; un taux élevé n'est nullement signe de convalescence mais le plus souvent est l'indice d'un parasitisme intestinal.

c) Les *hématoblastes* subissent comme les hématies l'action destructive de l'hématozoaire et leur taux est inférieur à la normale au cours de la maladie. L'augmentation rapide du nombre des hématoblastes est un signe de guérison.

d) Le *sérum* est surchargé de mélanine. On y trouve de l'urée à un taux parfois très élevé dans certains cas d'accès pernicieux.

Le dosage de la cholestérine ne donne aucun élément de diagnostic. Dans le paludisme primaire il y a toujours hypocholestérinémie comme au cours de la fièvre typhoïde par exemple.

e) La *coagulation sanguine* est souvent modifiée. Quelquefois elle est plus rapide et le caillot peut être irrétracile. On rencontre même des caillots plasmatiques.

f) Le paludéen est toujours un hypotendu mais c'est toujours la pression minima qui subit les plus grandes variations au cours de la maladie.

II. — L'accès s'accompagne de modifications passagères du milieu sanguin. Ce sont : une destruction de globules rouges dont le taux est relativement constant quelque soit la gravité de l'accès, une leucocytose très légère mais constante portant surtout sur les éléments neutrophiles, une déviation très accentuée à gauche de l'image d'Arneth, un accroissement du nombre des hémato blasts et enfin une chute de la pression minima allant parfois jusqu'à 0.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu :

J. GUIART.

LE DOYEN,

JEAN LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 1^{er} Juin 1923.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

J. CAVALIER.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMI et SENEVET. — Pathogénie de l'accès palustre. *Bull. Soc. Méd. hôp. Paris*, 1919, p. 530 et 537. *Gazette des hôp.*, 1919, p. 516. *Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 1917, p. 519.
- AIME et LOCHELONGUE. — Paludisme larvé et réaction de Wassermann. *Bull. soc. méd. hôp. Paris*, 1918, p. 968,
- ARMSTRONG. — The value of differential blood counts in the diagnosis of malaria. *Ann. of trop. Med. and Paras.* tome X, p. 831.
- AYNAUD. — Etude de l'accès palustre. *C. R. Soc. Biologie*, 1918, p. 485.
- BARBARY, CIERS et BIZOUARD. — Crise hématique des paludéens. *Presse Médicale*, 19 décembre 1918.
- BAUR, BOCIA et TALASNE. — Résistance globulaire dans le paludisme. *Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 1918, p. 250,
- BEGUET. — Hémolyse dans le paludisme. *Thèse Alger*, 1912 1913.
- BEL. — Paludisme de première invasion. *Thèse Paris*, 1916.
- BENHAMOU. — Azotémie et Paludisme. *Presse Médicale*, 16 novembre 1921.
- BILLIET (A.). — De la formule hémoleucocytaire dans le Paludisme. *Bull. médical de l'Algérie*, mai 1901.
- DE BLASI. — Hemolysines dans le paludisme. *Bull. Institut Pasteur*, 1910, p. 811.

- DE BLASI. — Modificazioni prodotte del chinino nell' emolisi da siero di malarico « in vitro ». *Ann. di med. nav. e colon.* t. XIV, 2 août 1908.
- DE BLASI. — Sulla deviazione del Complemento nella malaria umana. *Bull. Institut Pasteur*, 1910.
- BOHM. — Hæmatologische Studien bei Malaria. *Arch. f. Sch. und Tropen hyg.* t. XXII, p. 49.
- BRUG. — Altération des globules rouges. *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1919, p. 73.
- BRULE, MAY et LERMOYEZ. — Hydroémie primitive palustre. *Bull. Soc. med. hôp. Paris*, 1920, p. 1436.
- BRUMPT. — Globules géants et corps en demi-lune du paludisme. *Bull. Soc. pathol. exot.*, t. I, p. 201.
- CARDAMATIS. — Observations hématologiques sur 87 cas de mégalosplénie palustre. *Cent. f. Bakt.* I, orig. t. LXI, f. 4-5, p. 382.
- CARNOT. — Sur le mécanisme de la disparition des schizontes dans le sang périphérique. *C. R. Soc. Biol.*, 1917, p. 575.
- CARNOT. — Schizontolyse au cours de l'accès. *C. R. Soc. Biol.*, 1917, p. 685.
- CASAGRANDE. — Atti della societate per gli studi della malaria. *Bull. Institut Pasteur*, 1910-1911.
- CATHOIRE. — Baisse du pouvoir alexique du sérum dans le paludisme. *C. R. Soc. Biol.*, t. LXIX, p. 562.
- CHATTON. — Stigmates globulaires dans le paludisme. *Bull. Soc. path. exot.*, 1917, p. 841.
- CHAUFFARD. — Résistance globulaire et hémolyse dans le syndrome spléno-hépatique palustre. *Semaine médicale*, 20 janvier 1909.
- CORDIER (V.). — La figure du sang dans le paludisme secondaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1919, p. 355.

- CRESPIN et BEGUET. — Courbe d'hémolyse dans le paludisme. *Bull. Soc. path. exot.*, 1912, p. 801.
- CRESPIN et ZAKY. — Hémolyse et cholestérinémie dans le paludisme. *C. R. Soc. Biol.*, 1919, p. 216.
- DELILLE, FAISSEAU et LEMARIE. — Syndromes anémiques dans le paludisme primaire. *Bull. Soc. med. hôp. Paris*, 1916, p. 1578.
- FERET. — Résistance globulaire et paludisme. *Thèse Bordeaux*, 1908.
- FRASSETTO (A.). — Sulla presenza di autolysine endo et extraglobulari nel sangue dei malaria. *Malaria e Mal. d. paesi caldi*, t. V, N° 2, p. 79.
- GARIN et AFFRE. — Etude du sang chez les paludéens. *Lyon Médical*, 1923, p. 327.
- GARIN et GIRARD. — Recherches hématologiques chez les paludéens. *C. R. Soc. Biologie*, 1917, p. 840.
- GARIN et PASQUIER. — L'image d'Arneth dans le paludisme. *C. R. Soc. Biologie*, 1917, p. 915.
- GARIN et SARROUY. — Le sang chez les paludéens. *C. R. Soc. Biol.*, 1917, p. 880.
- GAUD. — Observations sur 18.000 examens de sang de paludisme à l'armée d'Orient. *Marseille Médical*, 1^{er} mai 1919.
- GORDON-THOMSON. — Complement deviation in malaria. *Trans. Soc. trop. Med. a. hyg.*, t. XII, page 18.
- GOTHEIN. — Das Neutrophile Blutbild bei Malaria, *Folia hematol.*, t. XI, 1911.
- GRALL. — Traité du paludisme.
- GRIGAUT. — Thèse doctorat, 1913.
- GUIART. — Précis de parasitologie, 2^e édit. 1921.
- HAMET. — Paludisme à Dakar. *Arch. méd. nat.* T. 75, p. 406.
- HAYEM. — Du sang, *Arch. de Physiol.*, 15 août 1883, n° 6.
- HIRSCH. — Ueber den Ausfall der Wassermannreaktion bei Malaria. *Zeitsch. f. Hyg.*, t. LXXXIV, p. 323.

- JÉANSELME et DALIMIER. — La pression artérielle au cours du paludisme secondaire. *Press. méd.* 25 nov. 1918.
- DE JONG et MARTIN. — Paludisme et réaction de Bordet-Wassermann. *Bull. Soc. méd. hôp.* Paris, 1919, p. 3.
- LÉGER (M.). — Paludisme et coagulabilité du sang. *Bull. Soc. path. exot.* t. XI, p. 173.
- MACFIE (J.-W.-S.). — Nuclear variations of the neutrophile leucocytes in malaria. *Ann. of. trop. Med. and Parasitol.* t. IX, p. 435.
- MARCOUDIER. — La résistance globulaire dans le paludisme. *Bull. Soc. pathol. exot.* 1916, p. 647.
- MATHIS et HEYMAN. — Paludisme et réaction de Wassermann. *Bull. Inst. Pasteur*, t. XIII, p. 420.
- MAY. — Résistance globulaire dans le paludisme. *Bull. Soc. méd. hôp.* Paris, 1918, p. 193.
- MONIER-VINARD et CAILLÉ. — Paludisme et tension artérielle. *Bull. Soc. méd. hôp.* Paris, 1917, p. 449.
- NANU, MUSCEL et VASILIN. — La réaction de Wassermann dans la malaria. *C. R. Soc. Biol.* t. LXVIII, n° 4, 1910.
- NETTER. — Résistance globulaire et paludisme.
- NOC. — Réactions biologiques dans le paludisme. *Bulletin médical*, 1920, p. 682.
- PAISSEAU et LEMAIRE. — L'anémie dans le paludisme. *Bull. Soc. méd. hôp.* Paris, 1917, p. 744.
- La cachexie aiguë du paludisme primaire. *Bull. Soc. méd. hôp.* Paris, 1916, p. 2204.
- Accès perniciox palustres et surrénaux aigus. *Bull. Académie de médecine*, 17 octobre 1916.
- PLEHN. — Die diagnosen der latenten Malaria. *Münch. mediz. Woch.*, 1909, n° 34.
- PORAK. — La cholestérinémie dans le paludisme. *C. R. Soc. Biologie*, 1918, p. 311.

PORAK. — Diagnostic du paludisme. *Gazette des hôpitaux*, 1919, p. 553.

QUÉRY. — Paludisme et réaction de déviation du complément. *Presse médicale*, 17 mai 1917.

SCHERSCHMIDT (A.). — Ueber das Verhalten der Leucozyten in Blute Malariakranker lange Zeit nach dem Fieberabfalle. *Thes. med. Leipzig*, 1912.

SCHILLING. — Die Malaria diagnose im Blutpräparat ohne Parasitenbefund. *Deutsch. med. Woch. t. XLIII*, p. 1184,

SCHÜFFNER. — Die Wassermannsche Reaktion bei *Ulcustropilum* und der Wert der verschiedenen Antigene in den Tropen. *Zeits. f. Hyg. und Infekt. t. LXXII*, p. 362.

THOMSON (D.). — Further Observations on the variation in the number of leucocytes, and crescents in malaria. *Ann. of. trop. Méd. and Paras.* t. VI, n° 2, p. 215.

The leucocytes in malarial fever. *Ann. of. trop. Med. and Paras.* t. V, n° 1, p. 83.

VENGA. — Les modifications leucocytaires du paludisme. *Press. med.* 1921, 12 janvier.

TABLE DES MATIERES

Avant-propos	7
Chapitre premier. — Les hématies.....	9
Chapitre II. — Les globules blancs	21
Chapitre III. — Les hémato blastes.....	35
Chapitre IV. — Sérum.....	37
Chapitre V, — Coagulation	41
Chapitre VI. — La pression sanguine	45
Chapitre VII. — Les réactions biologiques....	49
Conclusions	53
Bibliographie	57
